

# INTERNATIONAL COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 25 June 2001 (25.06.01)	
International application No. PCT/EP00/07904	Applicant's or agent's file reference LTS 1999/017 PCT
International filing date (day/month/year) 14 August 2000 (14.08.00)	Priority date (day/month/year) 27 August 1999 (27.08.99)
Applicant HOFFMANN, Hans-Rainer et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
07 March 2001 (07.03.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer N. Wagner
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
8. März 2001 (08.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/15669 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/51,**  
47/48

Neuwied (DE). ASMUSSEN, Bodo [DE/DE]; Im Schloß-  
garten 10, 56170 Bendorf-Sayn (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/07904**

(74) Anwalt: **FLACCUS, Rolf-Dieter**, Bussardweg 10, 50389  
Wesseling (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
14. August 2000 (14.08.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, CZ,  
HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:  
199 40 794.0 27. August 1999 (27.08.1999) **DE**

**Veröffentlicht:**

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG**  
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HOFFMANN,**  
Hans-Rainer [DE/DE]; Burghofstrasse 123, 56566

WO 01/15669 A1

(54) Title: **PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING NANOSOL**

(54) Bezeichnung: **FESTE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN MIT NANOSOL**

(57) Abstract: The invention relates to solid pharmaceutical preparations with an at least partially charged active substance in the form of a nanosol in which the active substance is bound to an oppositely charged chitosane derivative. The invention further relates to a method of production and to the use of said preparations in the production of medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft feste pharmazeutische Zubereitungen mit mindestens einem zumindest teilweise geladenen Wirkstoff in Form eines Nanosols, in welchem der Wirkstoff an ein gegensinnig geladenes Chitosanderivat gebunden ist, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

## FESTE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN MIT NANOSOL

Pharmazeutische Zubereitungen, in denen ein Wirkstoff an einen Träger gebunden vorliegt, sind dem Stand der Technik in großer Fülle bekannt. Die Bindung an den Träger kann dabei im weitesten Sinn rein mechanisch verstanden werden; im engeren Sinn jedoch wird die Fähigkeit von Trägersubstanzen ausgenutzt, spezielle chemische oder physikochemische Wechselwirkungen mit dem Wirkstoff oder den Wirkstoffen einzugehen.

Eine Kategorie derartiger Wechselwirkungen bilden die ionischen Anziehungskräfte, die natürlich nur dann ausgenutzt werden können, wenn Wirkstoff und Träger zumindest teilweise geladen vorliegen. In pharmazeutischen Zubereitungen werden ionische Bindungen zwischen Wirkstoffen und Trägern u. a. dazu ausgenutzt, schwerlösliche Wirkstoffe mit geringer Dissoziationsneigung in Wasser in ihrem geladenen und molekulardispersen Zustand zu konservieren und damit eine hohe Auflösegeschwindigkeit zu erzielen. Daneben werden Wirkstoffe an gegensinnig geladene Trägerpolymere gebunden, um eine hohe Wirkstoffbeladung der Zubereitung zu ermöglichen; diese Formulierungstechnik wird z. B. bei Liposomenzubereitungen häufig angewandt. Eine weitere beschriebene Variante bilden die Zubereitungen, in denen durch die ionische Bindung an ein geladenes Polymer eine kontrollierte Wirkstofffreisetzung bewirkt werden soll. Ein Beispiel hierfür stellt das in Deutschland unter der Marke Codipront<sup>®</sup> vermarktete Hustensaft dar, in dem als Wirkstoff-Trägerkomplex eine an einen sauren Ionentauscher gebundene Wirkstoffbase, Codein-Poly(styrol, divinylbenzol)sulfonat, enthalten ist.

Ein spezielle Form d r an gegensinnig geladene Träger g - bund n n Wirkstoffe stellen die sog. Nanosole mit Gelatine

oder Kollagenhydrolysaten als Träger, die von der Fa. Alfatec-Pharma GmbH in verschiedenen Patent- und Offenlegungsschriften beschrieben werden, so z. B. in den Dokumenten DE 41 40 195, DE 41 40 178 und DE 41 40 179. Dabei macht man sich zunutze, daß der angestrebte, isoionische Zustand mit Ladungsausgleich zwischen Träger und Wirkstoff bei der Verwendung von Gelatine oder Gelatinederivaten dank der zwitterionischen Natur derselben durch eine entsprechende pH-Einstellung in der Zubereitung leicht erzielt werden kann. Es wird beschrieben, daß sich diese Nanosole vorteilhaft zur Herstellung von Arzneizubereitungen sowohl mit schneller als auch mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung einsetzen lassen.

Allerdings haben diese Zubereitungen den Nachteil, daß die Bevölkerung seit einigen Jahren hinsichtlich möglicher BSE-Infektionsgefahren verunsichert ist und z. B. Produkte, die Gelatine enthalten, zunehmend meidet. Daher besteht ein Bedarf für Zubereitungen ohne Gelatine oder Kollagenderivate, welche die gleichen Vorteile aufweisen wie z. B. die beschriebenen Nanosole auf Gelatinebasis.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine pharmazeutische Zubereitung ohne Gelatine oder dergleichen für geladene Wirkstoffe bereitzustellen, in denen der Wirkstoff an einen gegensinnig geladenen Träger gebunden vorliegt.

Die Lösung der Aufgabe gelingt durch eine pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß sich mit Chitosanderivaten als Träger sog. Nanosole erzeugen lassen, in denen der Wirkstoff mit dem Träger im zumindest annähernd isoionischen Zustand stabilisiert vorliegt, und daß sich

diese Nanosole zur Herstellung von Arzneimitteln bestens eignen.

Die erfindungsgemäße Zubereitung enthält nach Anspruch 1 mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff, der zumindest teilweise geladen vorliegt, d. h. der Wirkstoff ist zur Ausbildung eines ionischen Zustands befähigt und zumindest ein Teil der Wirkstoffmoleküle liegen in diesem ionischen Zustand vor.

Für die Definition eines Nanosols wird auf DE 41 40 195 verwiesen.

Als Chitosanderivate im Sinne dieser Erfindung gelten alle modifizierten und nichtmodifizierten Deacetylierungsprodukte des Chitins, die noch eine Polyglucosamin-Grundstruktur aufweisen. Die erfindungsgemäß geforderte, zum Wirkstoff gegensinnige Ladung bezieht sich auf die Nettoladung des eingesetzten Trägers. Es können demnach auch zum Wirkstoff gleichsinnige Ladungen im Chitosanderivat vorhanden sein, solange diese von den gegensinnigen Ladungen überkompensiert werden.

In der Tat liegt in einer der bevorzugten Ausführungsformen ein Wirkstoff mit einer positiven Ladung vor, der im Nanosol an ein Chitosanderivat mit negativer Gesamtladung gebunden ist. Bei einem solchen Chitosanderivat kann es sich z. B. um ein zwitterionisches, partiell sulfatiertes Chitosan handeln.

In einer weiteren, ebenfalls bevorzugten Ausführungsform liegt der Wirkstoff im negativ geladenen Zustand vor und ist im Nanosol an ein positiv geladenes Chitosanderivat, also im einfachsten Fall an ein nichtmodifiziertes Chitosan gebunden. Auch hier gilt, daß ein Wirkstoff durchaus

teilweise undissoziiert vorliegen und sogar einige zum Chitosanderivat gleichsinnige Ladung n besitzen kann, solange seine Nettoladung gegensinnig, in diesem Fall also negativ ist.

Vorzugsweise liegt der Wirkstoff im Nanosol in einer kolloidalen oder nanopartikulären Verteilung, d. h. mit einer mittleren Teilchengröße von maximal etwa 500 - 1000 nm vor, soweit sich überhaupt eine Phasengrenze zwischen Wirkstoff und Trägerphase nachweisen läßt. Insbesondere schwerlösliche Wirkstoffe lassen sich auf diese Weise in pharmazeutische Zubereitungen einarbeiten, aus denen sie rasch freigesetzt werden können.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden in der Regel weitere Hilfsstoffe enthalten, die in der pharmazeutischen Technologie üblicherweise eingesetzt werden und dem Fachmann bekannt sind. Bei diesen Hilfsstoffen kann es sich beispielsweise um weitere polymere oder nichtpolymere Trägerstoffe handeln, aber auch um Stabilisatoren, Tenside, Zerfallsbeschleuniger, Antioxidantien, Farbstoffe, Pigmente, Aromen, Süßstoffe oder sonstige Geschmacksverbesserer, Bindemittel, Gleitmittel u. s. w. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Zubereitung einen weiteren polymeren Trägerstoff. Dieser kann z. B. erforderlich sein, um die Beladbarkeit des Nanosols mit Wirkstoff zu erhöhen oder um die Freisetzungseigenschaften der Zubereitung zu modifizieren. Diesbezügliche Formulierungstechniken sind dem Fachmann ebenfalls bekannt.

Erfindungsgemäß werden die hier offenbarten pharmazeutischen Zubereitungen zur Herstellung von Arzneimitteln oder Diagnostika verwendet. Eine bevorzugte Verwendung der Zubereitungen besteht in der Herstellung von Arzneimitteln, die als Kapseln, Tabletten, Pulver oder Granulate verabreicht

werden oder im Sinn einer Instantzubereitung vor ihrer Verabreichung zunächst in Wasser oder einer anderen, geeigneten Flüssigkeit aufgelöst oder redispergiert werden.

In einer weiteren, bevorzugten Ausführung werden die Zubereitungen zur Herstellung von Arzneimitteln mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung verwendet. Dazu müssen sie in der Regel weiter modifiziert, d. h. mit weiteren Hilfsstoffen gemischt oder von diesen umhüllt werden. Z. B. können Kapseln oder Tabletten, die eine erfindungsgemäße Zubereitung enthalten, mit einem Polymerfilm überzogen werden, welcher die Freisetzung des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe kontrolliert. Diese und weitere Techniken zur Herstellung von Arzneiformen mit modifizierter oder kontrollierter Wirkstofffreisetzung sind dem Fachmann bekannt.

Eine erfindungsgemäße Zubereitung wird grundsätzlich in einem mehrschrittigen Verfahren hergestellt, welches bedarfsweise variiert oder durch weitere Schritte ergänzt werden kann. Zunächst wird unter Berücksichtigung der relativen Anzahl und Art der geladenen Gruppen des Wirkstoffs ein Chitosanderivat als Träger ausgewählt, welches durch die Art und relative Anzahl seiner geladenen Gruppen so auf den Wirkstoff abgestimmt ist, daß bei einem bestimmten pH-Wert ein isoionischer Zustand bzw. ein Ladungsausgleich zwischen Wirkstoff und Träger erzielt werden kann. Dies ist in der Regel dann der Fall, wenn die Nettoladungen von Wirkstoff und Chitosanderivat gegensinnig sind und der errechnete isoionische Punkt in einem pH-Bereich liegt, welcher physiologisch akzeptabel und der Stabilität des Wirkstoffs nicht abträglich ist.

In einem weiteren Schritt wird aus dem Chitosanderivat und dem Wirkstoff eine kolloidale wäßrige Lösung hergestellt, welche aufgrund ihres Polymergehalts und der daraus resul-

tierenden Viskosität ein Sol darstellt. Dabei ist es unerheblich, ob die Zugabe des Wirkstoffs nach oder vor dem Lösen des Chitosanderivats geschieht oder ob eine Lösung des Chitosanderivats und eine unabhängig hergestellte Lösung des Wirkstoffs miteinander vereinigt werden.

In einem weiteren Schritt wird der pH-Wert des wässrigen Sols so eingestellt, daß ein isoionischer Zustand entsteht. Bei dieser pH-Verschiebung kann es zu einer Ausfällung des Wirkstoffs kommen, wobei es sich gezeigt hat, daß die Partikel in der Regel den kolloidalen oder nanopartikulären Größenordnungsbereich nicht überschreiten.

Das derart vorbereitete und auf einen isoionischen Zustand eingestellte Sol kann in einem weiteren Verfahrensschritt getrocknet werden. Hierzu können herkömmliche Trocknungsverfahren, vorzugsweise jedoch Trocknungsverfahren ohne mit nur geringer Anwendung von Wärme wie z. B. die Gefrier-trocknung eingesetzt werden.



## P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Feste pharmazeutische Zubereitung mit mindestens einem zumindest teilweise geladenen Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in Form eines Nanosols vorliegt, in welchem der Wirkstoff an ein gegensinnig geladenes Chitosanderivat gebunden ist.
2. Feste pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff eine positive Ladung aufweist und an ein zwitterionisches, saures Chitosanderivat gebunden ist.
3. Feste pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff eine negative Ladung aufweist und an ein basisches Chitosanderivat gebunden ist.
4. Feste pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff und das Chitosanderivat im Nanosol im zumindest annähernd isoionischen Zustand vorliegen.
5. Feste pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff im Nanosol kolloidal oder nanopartikulär verteilt vorliegt.
6. Feste pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff schwerlöslich ist.
7. Feste pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie

neben dem Chitosanderivat inen weiteren polymeren Trägerstoff enthält.

8. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels.
9. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur peroralen Applikation.
10. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches als Pulver, Granulat, Tablette oder Kapsel verabreicht wird.
11. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zum Zweck der Verabreichung in einer Flüssigkeit aufgelöst oder redispersiert wird.
12. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung.
13. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Diagnostikums.
14. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß
  - a) ein Chitosanderivat nach Art und relativer Anzahl seiner geladenen Gruppen und in Abstimmung mit der Art und relativen Anzahl der geladenen Gruppen des Wirk-

stoffs so ausgewählt wird, daß bei einem bestimmten pH-Wert in der Zubereitung ein isoionischer Zustand bzw. Ladungsausgleich zwischen Wirkstoff und Träger erzielt werden kann,

b) ein den Wirkstoff enthaltendes, wäßriges Sol aus dem Chitosanderivat hergestellt wird,

c) der pH-Wert des wäßrigen Sols so eingestellt wird, daß ein isoionischer Zustand entsteht, wobei ggf. kolloidale oder nanoskalige Wirkstoffpartikel ausfallen, und

d) das derart eingestellte wäßrige Sol getrocknet wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/07904

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K9/51 A61K47/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 36090 A (HUANG SHAU KU ;LEONG KAM W (US); ROY KRISHNENDU (US); SAMPSON HUGH) 22 July 1999 (1999-07-22) page 5, last paragraph -page 6, paragraph 2 page 11, paragraph 2 - paragraph 3 page 13, paragraph 4 -page 14, paragraph 1 page 22, last paragraph -page 23, paragraph 1; claims 1,2,6-9,15,16; example 2	1,2,4,5, 8,9,11, 12,14
X	WO 97 47323 A (ZONAGEN INC) 18 December 1997 (1997-12-18) page 3, line 25 -page 4, line 23 page 5W, line 3 - line 26 page 6, line 28 -page 7, line 1 page 7, line 13 -page 8, line 5; examples 1,3-5	1,2,5,6, 8-13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 January 2001

Date of mailing of the international search report

08/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/07904

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 0 860 166 A (UNIV SANTIAGO COMPOSTELA) 26 August 1998 (1998-08-26) page 2, paragraph 2 - paragraph 5 page 2, last paragraph -page 3, paragraph 1 page 3, paragraph 3 - paragraph 4; claims 1,4; examples 1-5	1,2,4,5, 7,9,12 14
A	US 5 474 989 A (IMAI TERUKO ET AL) 12 December 1995 (1995-12-12) column 1, paragraph 6 - last paragraph column 2, last paragraph column 3, paragraph 3 -column 4, paragraph 1 column 4, paragraph 4; claims 1-4; examples 2,3,7	1-14
A	DE 198 45 246 A (HENKEL KGAA) 24 June 1999 (1999-06-24) page 1, paragraph 1 page 1, line 30 - line 36	1-14
A	DE 41 40 195 A (ALFATEC PHARMA GMBH) 17 June 1993 (1993-06-17) cited in the application the whole document	1-14
T	TOKUMITSU H ET AL: "CHITOSAN-GADOPENTETIC ACID COMPLEX NANOPARTICLES FOR GADOLINIUM NEUTRON-CAPTURE THERAPY OF CANCER: PREPARATION BY NOVEL EMULSION-DROPLET COALESCENCE TECHNIQUE AND CHARACTERIZATION" PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 16, no. 12, December 1999 (1999-12), pages 1830-1835, XP000951445 ISSN: 0724-8741 page 1830, column 2, paragraph 4 page 1831, column 2, paragraph 1 page 1831, column 2, last paragraph -page 1832, column 1, paragraph 1 page 1833, column 2, paragraph 2	1-14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/07904

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9936090	A	22-07-1999	AU 2229299 A EP 1045700 A	02-08-1999 25-10-2000
WO 9747323	A	18-12-1997	AU 3481497 A CA 2228251 A CN 1198100 A EP 0843559 A JP 10513202 T	07-01-1998 18-12-1997 04-11-1998 27-05-1998 15-12-1998
EP 0860166	A	26-08-1998	ES 2114502 A CA 2233501 A WO 9804244 A	16-05-1998 05-02-1998 05-02-1998
US 5474989	A	12-12-1995	JP 2131434 A JP 2638156 B DE 68907609 D DE 68907609 T EP 0443027 A WO 9004980 A	21-05-1990 06-08-1997 19-08-1993 10-03-1994 28-08-1991 17-05-1990
DE 19845246	A	24-06-1999	NONE	
DE 4140195	A	17-06-1993	AT 134875 T AT 137962 T AU 671964 B AU 3080192 A AU 671965 B AU 3080292 A CA 2125282 A CA 2125284 A WO 9310767 A WO 9310768 A DE 59205625 D DE 59206324 D DK 615444 T DK 615445 T EP 0615444 A EP 0615445 A ES 2085656 T ES 2087565 T GR 3019608 T GR 3020248 T US 5932245 A US 5614219 A	15-03-1996 15-06-1996 19-09-1996 28-06-1993 19-09-1996 28-06-1993 10-06-1993 10-06-1993 10-06-1993 10-06-1993 11-04-1996 20-06-1996 08-07-1996 03-06-1996 21-09-1994 21-09-1994 01-06-1996 16-07-1996 31-07-1996 30-09-1996 03-08-1999 25-03-1997

# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07904

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K9/51 A61K47/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 36090 A (HUANG SHAU KU ;LEONG KAM W (US); ROY KRISHNENDU (US); SAMPSON HUGH) 22. Juli 1999 (1999-07-22) Seite 5, letzter Absatz -Seite 6, Absatz 2 Seite 11, Absatz 2 - Absatz 3 Seite 13, Absatz 4 -Seite 14, Absatz 1 Seite 22, letzter Absatz -Seite 23, Absatz 1; Ansprüche 1,2,6-9,15,16; Beispiel 2	1,2,4,5, 8,9,11, 12,14
X	WO 97 47323 A (ZONAGEN INC) 18. Dezember 1997 (1997-12-18) Seite 3, Zeile 25 -Seite 4, Zeile 23 Seite 5W, Zeile 3 - Zeile 26 Seite 6, Zeile 28 -Seite 7, Zeile 1 Seite 7, Zeile 13 -Seite 8, Zeile 5; Beispiele 1,3-5	1,2,5,6, 8-13

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Januar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/02/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Marttin, E

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X A	EP 0 860 166 A (UNIV SANTIAGO COMPOSTELA) 26. August 1998 (1998-08-26) Seite 2, Absatz 2 - Absatz 5 Seite 2, letzter Absatz -Seite 3, Absatz 1 Seite 3, Absatz 3 - Absatz 4; Ansprüche 1,4; Beispiele 1-5	1,2,4,5, 7,9,12 14
A	US 5 474 989 A (IMAI TERUKO ET AL) 12. Dezember 1995 (1995-12-12) Spalte 1, Absatz 6 - letzter Absatz Spalte 2, letzter Absatz Spalte 3, Absatz 3 -Spalte 4, Absatz 1 Spalte 4, Absatz 4; Ansprüche 1-4; Beispiele 2,3,7	1-14
A	DE 198 45 246 A (HENKEL KGAA) 24. Juni 1999 (1999-06-24) Seite 1, Absatz 1 Seite 1, Zeile 30 - Zeile 36	1-14
A	DE 41 40 195 A (ALFATEC PHARMA GMBH) 17. Juni 1993 (1993-06-17) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-14
T	TOKUMITSU H ET AL: "CHITOSAN-GADOPENTETIC ACID COMPLEX NANOPARTICLES FOR GADOLINIUM NEUTRON-CAPTURE THERAPY OF CANCER: PREPARATION BY NOVEL EMULSION-DROPLET COALESCENCE TECHNIQUE AND CHARACTERIZATION" PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, Bd. 16, Nr. 12, Dezember 1999 (1999-12), Seiten 1830-1835, XP000951445 ISSN: 0724-8741 Seite 1830, Spalte 2, Absatz 4 Seite 1831, Spalte 2, Absatz 1 Seite 1831, Spalte 2, letzter Absatz -Seite 1832, Spalte 1, Absatz 1 Seite 1833, Spalte 2, Absatz 2	1-14



# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07904

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9936090 A	22-07-1999	AU 2229299 A EP 1045700 A	02-08-1999 25-10-2000
WO 9747323 A	18-12-1997	AU 3481497 A CA 2228251 A CN 1198100 A EP 0843559 A JP 10513202 T	07-01-1998 18-12-1997 04-11-1998 27-05-1998 15-12-1998
EP 0860166 A	26-08-1998	ES 2114502 A CA 2233501 A WO 9804244 A	16-05-1998 05-02-1998 05-02-1998
US 5474989 A	12-12-1995	JP 2131434 A JP 2638156 B DE 68907609 D DE 68907609 T EP 0443027 A WO 9004980 A	21-05-1990 06-08-1997 19-08-1993 10-03-1994 28-08-1991 17-05-1990
DE 19845246 A	24-06-1999	KEINE	
DE 4140195 A	17-06-1993	AT 134875 T AT 137962 T AU 671964 B AU 3080192 A AU 671965 B AU 3080292 A CA 2125282 A CA 2125284 A WO 9310767 A WO 9310768 A DE 59205625 D DE 59206324 D DK 615444 T DK 615445 T EP 0615444 A EP 0615445 A ES 2085656 T ES 2087565 T GR 3019608 T GR 3020248 T US 5932245 A US 5614219 A	15-03-1996 15-06-1996 19-09-1996 28-06-1993 19-09-1996 28-06-1993 10-06-1993 10-06-1993 10-06-1993 10-06-1993 11-04-1996 20-06-1996 08-07-1996 03-06-1996 21-09-1994 21-09-1994 01-06-1996 16-07-1996 31-07-1996 30-09-1996 03-08-1999 25-03-1997

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>LTS 1999/017 PCT</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/ 07904</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>14/08/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>27/08/1999</b>
Anmelder  <b>LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**FESTE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN MIT NANOLS**

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. ---

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

EP 00/07904

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K9/51 A61K47/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 36090 A (HUANG SHAU KU ; LEONG KAM W (US); ROY KRISHNENDU (US); SAMPSON HUGH) 22. Juli 1999 (1999-07-22) Seite 5, letzter Absatz -Seite 6, Absatz 2 Seite 11, Absatz 2 - Absatz 3 Seite 13, Absatz 4 -Seite 14, Absatz 1 Seite 22, letzter Absatz -Seite 23, Absatz 1; Ansprüche 1,2,6-9,15,16; Beispiel 2 ---	1,2,4,5, 8,9,11, 12,14
X	WO 97 47323 A (ZONAGEN INC) 18. Dezember 1997 (1997-12-18) Seite 3, Zeile 25 -Seite 4, Zeile 23 Seite 5W, Zeile 3 - Zeile 26 Seite 6, Zeile 28 -Seite 7, Zeile 1 Seite 7, Zeile 13 -Seite 8, Zeile 5; Beispiele 1,3-5 --- -/--	1,2,5,6, 8-13

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Januar 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/02/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Marttin, E

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X A	EP 0 860 166 A (UNIV SANTIAGO COMPOSTELA) 26. August 1998 (1998-08-26) Seite 2, Absatz 2 - Absatz 5 Seite 2, letzter Absatz -Seite 3, Absatz 1 Seite 3, Absatz 3 - Absatz 4; Ansprüche 1,4; Beispiele 1-5 ---	1,2,4,5, 7,9,12 14
A	US 5 474 989 A (IMAI TERUKO ET AL) 12. Dezember 1995 (1995-12-12) Spalte 1, Absatz 6 - letzter Absatz Spalte 2, letzter Absatz Spalte 3, Absatz 3 -Spalte 4, Absatz 1 Spalte 4, Absatz 4; Ansprüche 1-4; Beispiele 2,3,7 ---	1-14
A	DE 198 45 246 A (HENKEL KGAA) 24. Juni 1999 (1999-06-24) Seite 1, Absatz 1 Seite 1, Zeile 30 - Zeile 36 ---	1-14
A	DE 41 40 195 A (ALFATEC PHARMA GMBH) 17. Juni 1993 (1993-06-17) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-14
T	TOKUMITSU H ET AL: "CHITOSAN-GADOPENTETIC ACID COMPLEX NANOPARTICLES FOR GADOLINIUM NEUTRON-CAPTURE THERAPY OF CANCER: PREPARATION BY NOVEL EMULSION-DROPLET COALESCENCE TECHNIQUE AND CHARACTERIZATION" PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, Bd. 16, Nr. 12, Dezember 1999 (1999-12), Seiten 1830-1835, XP000951445 ISSN: 0724-8741 Seite 1830, Spalte 2, Absatz 4 Seite 1831, Spalte 2, Absatz 1 Seite 1831, Spalte 2, letzter Absatz -Seite 1832, Spalte 1, Absatz 1 Seite 1833, Spalte 2, Absatz 2 -----	1-14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PT/EP 00/07904

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9936090	A	22-07-1999	AU 2229299 A EP 1045700 A	02-08-1999 25-10-2000
WO 9747323	A	18-12-1997	AU 3481497 A CA 2228251 A CN 1198100 A EP 0843559 A JP 10513202 T	07-01-1998 18-12-1997 04-11-1998 27-05-1998 15-12-1998
EP 0860166	A	26-08-1998	ES 2114502 A CA 2233501 A WO 9804244 A	16-05-1998 05-02-1998 05-02-1998
US 5474989	A	12-12-1995	JP 2131434 A JP 2638156 B DE 68907609 D DE 68907609 T EP 0443027 A WO 9004980 A	21-05-1990 06-08-1997 19-08-1993 10-03-1994 28-08-1991 17-05-1990
DE 19845246	A	24-06-1999	NONE	
DE 4140195	A	17-06-1993	AT 134875 T AT 137962 T AU 671964 B AU 3080192 A AU 671965 B AU 3080292 A CA 2125282 A CA 2125284 A WO 9310767 A WO 9310768 A DE 59205625 D DE 59206324 D DK 615444 T DK 615445 T EP 0615444 A EP 0615445 A ES 2085656 T ES 2087565 T GR 3019608 T GR 3020248 T US 5932245 A US 5614219 A	15-03-1996 15-06-1996 19-09-1996 28-06-1993 19-09-1996 28-06-1993 10-06-1993 10-06-1993 10-06-1993 10-06-1993 11-04-1996 20-06-1996 08-07-1996 03-06-1996 21-09-1994 21-09-1994 01-06-1996 16-07-1996 31-07-1996 30-09-1996 03-08-1999 25-03-1997

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED  
MAY 17 2002  
TECH CENTER 1600/2900

10/069400

Applicant's or agent's file reference LTS 1999/017 PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/07904	International filing date (day/month/year) 14 August 2000 (14.08.00)	Priority date (day/month/year) 27 August 1999 (27.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/51, 47/48		
Applicant LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.  
☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 4 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07 March 2001 (07.03.01)	Date of completion of this report 15 November 2001 (15.11.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/07904

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages 1-6, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages 1-14, filed with the letter of 18 September 2001 (18.09.2001)
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/07904

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

The submitted amendments are consistent with PCT  
Article 34(2)(b).



**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1 - 14	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 14	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 14	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

Reference is made to the following documents:

D1: WO 99/36090 A, HUANG SHAU KU; LEONG KAM W. (US);  
ROY KRISHNENDU (US); SAMPSON HUGH, 22 July 1999  
(1999-07-22)

D2: WO 97/47323 A, ZONAGEN INC., 18 December 1997  
(1997-12-18)

D3: EP-A-0 860 166, UNIV. SANTIAGO COMPOSTELA,  
26 August 1998 (1998-08-26).

A solid pharmaceutical preparation is claimed in Claim 1, comprising an at least partially charged active ingredient in the form of a nanosol, in which the active ingredient is bonded to a negatively charged chitosan derivative, produced by a given method.

D1, considered to be the closest prior art, relates to pharmaceutical preparations containing a chitosan derivative combined with the pharmaceutical and produced by coacervation. D1 differs from the application in that chitosan derivative and the active ingredient are not

/...

precipitated by adjustment of the pH value which allows an isoionic state to be achieved. The technical problem was that of devising a pharmaceutical preparation without gelatine for charged active ingredients in which the active ingredient is present in an oppositely-charged carrier. Said problem is solved by means of a preparation produced by means of a given method.

D2 relates to a method in which a metal salt is added to the chitosan derivative, the metal from which can become an integral constituent of the chitosan particles. D3 describes a method in which an ionic cross-linking agent is used. The above solution is not obvious for an expert in the field since it cannot be derived from the prior art that, by adjusting the pH value in the aqueous sol, which already contains chitosan particles, and thereby achieving an isoionic state between chitosan particles and active ingredient, nano-scale particles of the active ingredient can be precipitated in order to produce pharmaceutical preparations in the manner described.

For this reason, Claims 1-14 involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

## VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite D1 to D3 or indicate the relevant prior art disclosed therein.

**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

In Claim 4, the relative term "**almost**" has no generally accepted meaning and leaves the reader unclear as to the meaning of the relevant technical features. In consequence, the definition of the subject matter of said claim lacks clarity.

In Claim 7, part of the text has been omitted (PCT Article 6).

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

Flaccus, Rolf-Dieter  
Bussardweg 10  
D-50389 Wesseling  
ALLEMAGNE

**EINGEGANGEN**

16. NOV. 2001

Er.: .....

**PCT**

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG  
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNGSBERICHTS  
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr) 15.11.2001

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  
LTS 1999/017 PCT

## WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP00/07904

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  
14/08/2000

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  
27/08/1999

Anmelder  
LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

## 4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde

 Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Longo, E

Tel. +49 89 2399-8141



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>LTS 1999/017 PCT</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP00/07904</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>14/08/2000</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>27/08/1999</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>A61K9/51</b>		
Anmelder <b>LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG</b>		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
- Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  <b>07/03/2001</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  <b>15.11.2001</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   <b>Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465</b>	Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Paloniemi Legland, R</b>  Tel. Nr. +49 89 2399 7315  

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-6                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-14                      eingegangen am                      20/09/2001    mit Schreiben vom    18/09/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,                      Seiten:
- ☐ Ansprüche,                      Nr.:
- ☐ Zeichnungen,                      Blatt:

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/07904

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-14
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-14
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-14
	Nein: Ansprüche	

### 2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

## VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:  
siehe Beiblatt

## VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:  
siehe Beiblatt



**Zu Punkt I**

**Grundlage des Berichts**

Die eingereichten Änderungen stehen im Einklang mit dem Art. 34(2)b PCT.

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 99 36090 A (HUANG SHAU KU ;LEONG KAM W (US); ROY KRISHNENDU (US); SAMPSON HUGH) 22. Juli 1999 (1999-07-22)

D2: WO 97 47323 A (ZONAGEN INC) 18. Dezember 1997 (1997-12-18)

D3: EP-A-0 860 166 (UNIV SANTIAGO COMPOSTELA) 26. August 1998 (1998- 08-26)

In Anspruch 1 wird eine feste pharmazeutische Zubereitung mit mindestens einem zumindest teilweise geladenen Wirkstoff, welcher in Form eines Nanosols vorliegt, in welchem der Wirkstoff an ein gegensinnig geladenes Chitosanderivat gebunden ist, hergestellt durch ein bestimmtes Verfahren, beansprucht.

Dokument D1 als nächster Stand der Technik betrifft pharmazeutische Zubereitungen, die Chitosanderivat kombiniert mit dem Medikament beinhalten und die durch Koazervation hergestellt werden. D1 unterscheidet sich von der Anmeldung dadurch, dass Chitosanderivat und Wirkstoff nicht durch Einstellen des pH-Wertes, der einen isoionischen Zustand entstehen lässt, ausgefällt werden. Die technische Aufgabe war, eine pharmazeutische Zubereitung ohne Gelatine für geladene Wirkstoffe bereitzustellen, in denen der Wirkstoff an einen gegensinnig geladenen Träger gebunden vorliegt. Gelöst wurde diese Aufgabe durch eine durch ein bestimmtes Verfahren hergestellte Zubereitung.

Dokument D2 bezieht sich auf Verfahren, in welchem dem Chitosanderivat ein Metallsalz zugesetzt wird, dessen Metall zu einem integralen Bestandteil der Chitosanpartikel werden kann. Dokument D3 beschreibt ein Verfahren, wo ein ionisches Vernetzungsmittel

verwendet wird. Die obige Lösung ist für den Fachmann nicht naheliegend, da es aus dem Stand der Technik nicht zu entnehmen ist, dass durch Erreichen eines isoionischen Zustands zwischen Chitosanpartikel und Wirkstoff mittels Einstellen des pH-Wertes im wässrigen Sol, das bereits Chitosanpartikel und Wirkstoff enthält, nanoskalige Wirkstoffpartikel ausgefällt werden können, um auf diese Weise pharmazeutische Zubereitungen herstellen zu können.

Aus diesem Grund beruht der Gegenstand der Ansprüche 1-14 auf einer erfinderischen Tätigkeit 33(3) PCT).

**Zu Punkt VII**

**Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung**

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1-D3 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

**Zu Punkt VIII**

**Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Der in dem Anspruch 4 benutzte relative Begriff "**annähernd**" hat keine allgemein anerkannte Bedeutung und läßt den Leser über die Bedeutung des betreffenden technischen Merkmals im Ungewissen. Dies hat zur Folge, daß die Definition des Gegenstands dieses Anspruchs nicht klar ist.

In Anspruch 7 fehlt ein Teil des Textes (Artikel 6 PCT).

### Geänderte Ansprüche

1. Feste pharmazeutische Zubereitung mit mindestens einem zumindest teilweise geladenen Wirkstoff, der in Form eines Nanosols vorliegt, in welchem der Wirkstoff an ein gegensinnig geladenes Chitosanderivat gebunden ist, hergestellt durch ein Verfahren, bei dem
  - ein Chitosanderivat nach Art und relativer Anzahl seiner geladenen Gruppen und in Abstimmung mit der Art und relativen Anzahl der geladenen Gruppen des Wirkstoffs so ausgewählt wird, daß bei einem bestimmten pH-Wert in der Zubereitung ein isoionischer Zustand oder Ladungsausgleich zwischen Wirkstoff und Träger erzielt werden kann,
  - ein Wirkstoff enthaltendes, wäßriges Sol aus einem Chitosanderivat hergestellt wird,
  - der pH-Wert des wäßrigen Sols so eingestellt wird, daß ein isoionischer Zustand entsteht, wobei ggf. kolloidale oder nanoskalige Wirkstoffpartikel ausfallen, und
  - das derart eingestellte wäßrige Sol getrocknet wird.
2. Feste pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff eine positive Ladung aufweist und an ein zwitterionisches, saures Chitosanderivat gebunden ist.
3. Feste pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff eine negative Ladung aufweist und an ein basisches Chitosanderivat gebunden ist.

4. Feste pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff und das Chitosanderivat im Nanosol im ~~pH~~<sup>pH</sup> annähernd isoionischen Zustand vorliegen.
5. Feste pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff im Nanosol kolloidal oder nanopartikulär verteilt vorliegt.
6. Feste pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff schwerlöslich ist.
7. Feste pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie
8. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels.

- 3 -

9. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach :  
Anspruch 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur peroralen Applikation.
10. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 8 oder 9 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches als Pulver, Granulat, Tablette oder Kapsel verabreicht wird.
11. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 8 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zum Zweck der Verabreichung in einer Flüssigkeit aufgelöst oder redispersiert wird.
12. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 8 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung.
13. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Diagnostikums.
14. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) ein Chitosanderivat nach Art und relativer Anzahl seiner geladenen Gruppen und in Abstimmung mit der Art und relativen Anzahl der geladenen Gruppen des Wirk-

-4-

stoffs so ausgewählt wird, daß bei einem bestimmten pH-Wert in d r Zubereitung ein isoionischer Zustand ~~her~~ oder Ladungsausgleich zwischen Wirkstoff und Träger erzielt werden kann,

b) ein den Wirkstoff enthaltendes, wäßriges Sol aus dem Chitosanderivat hergestellt wird,

c) der pH-Wert des wäßrigen Sols so eingestellt wird, daß ein isoionischer Zustand entsteht, wobei ggf. kolloidale oder nanoskalige Wirkstoffpartikel ausfallen, und

d) das derart eingestellte wäßrige Sol getrocknet wird.

C L A I M S

1. Solid pharmaceutical preparation comprising at least one at least partially charged active substance, characterized in that the active substance is present in form of a nanosol in which the active substance is bonded to an oppositely charged chitosan derivative.
2. Solid pharmaceutical preparation according to Claim 1, characterized in that the active substance possesses a positive charge and is bonded to a zwitterionic, acidic chitosan derivative.
3. Solid pharmaceutical preparation according to Claim 1, characterized in that the active substance possesses a negative charge and is bonded to a basic chitosan derivative.
4. Solid pharmaceutical preparation according to any one of the preceding claims, characterized in that the active substance and the chitosan derivative are present in the nanosol in an at least almost isoionic state.
5. Solid pharmaceutical preparation according to any one of the preceding claims, characterized in that the active substance is present in the nanosol in colloidal or in nanoparticulate form.
6. Solid pharmaceutical preparation according to any one of the preceding claims, characterized in that the active substance is poorly soluble.
7. Solid pharmaceutical preparation according to any one of the preceding claims, characterized in that it contains a further polymeric carrier substance apart from the chitosan derivative.

8. Use of a pharmaceutical preparation according to any one of the preceding claims for the production of a medicinal product.

9. Use of a pharmaceutical preparation according to any one of Claims 1 to 7 for the production of a medicinal product for peroral application.

10. Use of a pharmaceutical preparation according to any one of Claims 1 to 7 for the production of a medicinal product that is administered as a powder, granulate, tablet or capsule.

11. Use of a pharmaceutical preparation according to any one of Claims 1 to 7 for the production of a medicinal product which, for the purpose of administration, is dissolved or redispersed in a liquid.

12. Use of a pharmaceutical preparation according to any one of Claims 1 to 7 for the production of a medicinal product having controlled active substance release.

13. Use of a pharmaceutical preparation according to any one of Claims 1 to 7 for the production of a diagnostic agent.

14. Process for the production of a pharmaceutical preparation according to any one of Claims 1 to 7, characterized in that

a) a chitosan derivative is selected according to the type and relative number of its charged groups and in coordination with the type and relative number of the charged groups of the active substance such that at a certain pH value an isoionic state or charge equalization



between active substance and carrier can be achieved in the preparation,

- b) an aqueous sol containing the active substance is prepared from the chitosan derivative,
- c) the pH value of the aqueous sol is adjusted such that an isoionic state results, possibly with colloidal or nano-scale active substance particles precipitating, and
- d) the thus-adjusted aqueous sol is dried.